

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-324686

(43)公開日 平成10年(1998)12月8日

(51)Int.Cl.
C 07 D 401/04
A 61 K 31/47

識別記号
207
ADZ

F I
C 07 D 401/04
A 61 K 31/47

207
ADZ

審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全11頁)

(21)出願番号 特願平9-190645
(22)出願日 平成9年(1997)7月1日
(31)優先権主張番号 特願平9-93046
(32)優先日 平9(1997)3月27日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000242622
北陸製薬株式会社
福井県勝山市猪野口37号1番地1
(72)発明者 加藤日出男
福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製
薬株式会社内
(72)発明者 安田信吾
福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製
薬株式会社内
(72)発明者 吉田敏彦
福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製
薬株式会社内

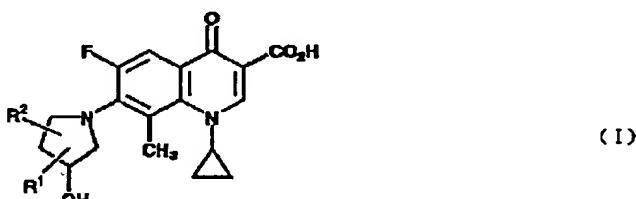
(54)【発明の名称】 7-(ヒドロキシピロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体

(57)【要約】

【課題】 抗菌剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 次の一般式(I)

【化1】

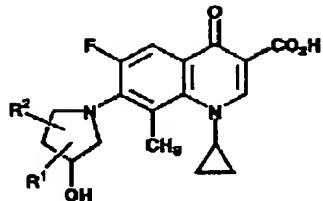


(式中、R¹ 及び R² は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表す。)で示される7-(ヒドロキシピロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体

又はその塩は、優れた抗菌活性を有し、かつ、染色体異常誘発、痙攣誘発等の副作用が軽減されていることから、安全性が高く、抗菌剤として極めて有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(I)



(式中、R¹ 及びR² は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表す。)で示される7-(ヒドロキシビロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体又はその塩。

【請求項2】 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸又はその塩。

【請求項3】 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸又はその塩。

【請求項4】 請求項1～3項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

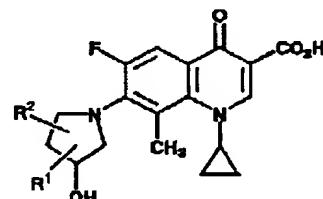
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗菌剤として有用な7-(ヒドロキシビロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体又はその塩、並びにそれらを有効成分として含有する抗菌剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】グラム陽性菌からグラム陰性菌の幅広い菌種において、キノロン耐性菌が臨床分離株の中から発見されているが、これらキノロン耐性菌に対して、従来報告されたキノロン系合成抗菌剤は必ずしも十分な抗菌活性を有してはいなかった。更にこれらのキノロン系合成抗菌剤は、染色体異常誘発、痙攣誘発等の安全性の面でも解決すべき課題を有していた。

【0003】



(式中、R¹ 及びR² は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表す。)で示される新規な7-(ヒドロキシビロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体又はその塩、並びにそれらを有効成分として含有する抗菌剤に関するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明の前記一般式(I)におい

【化1】

(I)

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れた抗菌活性を有するとともに、染色体異常誘発及び痙攣誘発等の副作用が軽減されたキノロン系合成抗菌剤を提供することを目的としている。従来報告されたキノロン系合成抗菌剤には、以下のような一般的予測性があると考えられる。即ち、1) キノロン骨格の8位置換基としては、フッ素原子、塩素原子及びメチル基のようなある程度嵩高い置換基が抗菌活性の点で好ましいものの、フッ素原子、塩素原子を8位に有する化合物は光毒性や染色体異常誘発等の副作用が強く、メチル基を有する化合物は染色体異常誘発等の副作用が強い傾向がある；2) キノロン骨格の7位置換基としては、一塩基性の環状アミノ基よりビペラジン等の二塩基性の環状アミノ基の方が抗菌活性に優れ、特に3-アミノビロリジニル基を7位に有する化合物は抗菌活性に優れるが、反面染色体異常誘発等の副作用も強くなる傾向がある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、上記一般的予測性に反して、8位にメチル基、7位に一塩基性の環状アミノ基であるヒドロキシビロリジニル基を同時に有する7-(ヒドロキシビロリジニル)-8-メチルキノリンカルボン酸誘導体又はその塩が、標準菌のみならず臨床分離株に対しても高い抗菌活性を有し、かつ、染色体異常誘発及び痙攣誘発等の副作用が軽減された安全性の高い化合物であることを見出し、本発明を完成させた。

【0005】即ち、本発明は次の一般式(I)

【化2】

(I)

て、R¹ 及びR² で示される低級アルキル基は、炭素数1～6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を表し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基又はn-ヘキシル基等が挙げられる。

【0007】本発明の前記一般式(I)で示される化合

物は、1個ないし複数個の不斉炭素原子を有しており、複数の立体異性体が存在しうるが、本発明にはこれら異性体及びその混合物並びにこれらの塩も包含される。

【0008】本発明の化合物(I)は、所望により塩、好ましくは薬理学的に許容される塩に変換することができ、又、生成した塩から遊離形態の化合物に変換することもできる。本発明の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩もしくはアンモニウム塩等の無機アルカリ塩、又は、エタノールアミン塩もしくはN,N-ジアルキルエタノールアミン塩等の有機塩基の塩等を用いることができる。

【0009】本発明の前記一般式(I)で示される化合物又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、又、任意の水和物として存在することができるが、これらの結晶形や水和物及びその混合物も本発明の範囲に包含される。

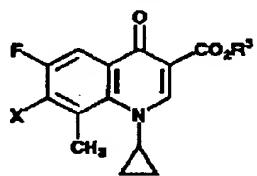
【0010】本発明の7-(ヒドロキシビロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体の好ましい態様としては、以下の化合物又はその塩を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

- (1) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル)-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (2) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (3) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (4) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ビロリジニル)-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (5) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (6) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (7) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (8) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3R,4S)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキ

ノリン-3-カルボン酸

- (9) 1-シクロプロビル-7-(4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (10) 1-シクロプロビル-7-[(3S)-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (11) 1-シクロプロビル-7-[(3R)-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (12) 1-シクロプロビル-7-(4-エチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (13) 1-シクロプロビル-7-[(3S,4S)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (14) 1-シクロプロビル-7-[(3R,4R)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (15) 1-シクロプロビル-7-[(3S,4R)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (16) 1-シクロプロビル-7-[(3R,4S)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (17) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ビロリジニル)-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (18) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (19) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[(3R)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ビロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (20) 1-シクロプロビル-7-(3,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ビロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (21) 1-シクロプロビル-7-[(3

S, 4S) - 3, 4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) - 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 (22) 1-シクロプロビル-7-[(3R, 4R) - 3, 4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) - 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 (23) 1-シクロプロビル-7-[(3S, 4R) - 3, 4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) - 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 (24) 1-シクロプロビル-7-[(3R, 4S) - 3, 4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) - 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 (25) 7-(4-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) - 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 (26) 7-[(3S, 4S) - 4-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] - 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキ



(式中、Xはハロゲン原子を、R³は水素原子又は低級アルキル基を表す。)で示される7-ハロゲノキノリンカルボン酸誘導体と、次の一般式(III)

【化4】



(式中、R¹及びR²は前述と同意義を、R⁴は水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で示される3-オキシピロリジン誘導体と、溶媒中塩基の存在下又は非存在下に反応させ、更に必要に応じて加水分解反応、及び/又は脱保護反応させることにより製造することができる。

【0015】本発明の製造方法において一般式(II)で示される化合物と一般式(III)で示される化合物との反応に使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、イソブロバノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチ

ソキノリン-3-カルボン酸

(27) 7-[(3R, 4R) - 4-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] - 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(28) 7-[(3S, 4R) - 4-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] - 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(29) 7-[(3R, 4S) - 4-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] - 1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

【0013】本発明の前記一般式(I)で示される新規な7-(ヒドロキシピロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体は、公知の方法、例えば以下の方法により製造することができるが、当該化合物の製造方法はこれらの方に限定されるわけではない。

【0014】本発明に係る化合物の製造方法の第一の様式によれば、前記一般式(I)で示される化合物は、次の一般式(II)

【化3】

(II)

ンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルスルホリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、又、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0] - 7-ウンデセン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピベリジン等の有機塩基、あるいは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基等が挙げられる。又、反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行われる。

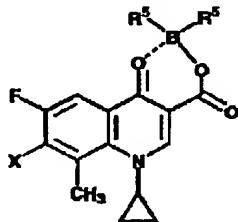
【0016】本発明の加水分解反応は、酸又はアルカリを用いて行うことができる。エステルの加水分解はそれ自体公知の方法で、酸性加水分解には塩酸、硫酸等の酸を用いることができる、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを用いることができる。これらの酸又はアルカリは水溶液として用いることもできるが、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等の有機溶媒や含水有機溶媒の溶液として用いることもできる。又、反応は室温から溶媒の加熱還流温度まで

の範囲で行われる。

【0017】本発明の脱保護反応は、水酸基の保護基R⁴の種類に応じて種々の方法によりこれを除去することができる。例えば、R⁴が低級アシル基、ハロゲン低級アシル基の様なエステル型の保護基の場合には、酸又はアルカリを用いた加水分解反応により製造することができる。このエステルの加水分解反応はそれ自体公知の方法で、先に記載した方法に準じて行うことができる。

【0018】又、R⁴で示される水酸基の保護基が、低級アルキル基、低級アルコキシメチル基、低級チオアルコキシメチル基、又は、環構成原子として酸素原子、イオウ原子で置換されていてもよく、かつ、任意に置換基を有することもある脂環式炭化水素基のようなエーテル型の保護基の場合には、無溶媒あるいは溶媒中、カチオンスカベンジャーの存在下あるいは非存在下、酸を作用させるか、あるいはヨウ化ナトリウムの存在下あるいは非存在下、トリアルキルシリルハライドで処理し脱保護することにより製造することができる。

【0019】本発明の脱保護反応において使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、酢酸、酢酸エチル、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、イソブロバノール、n-ブタノール、tert-ブタノール、ハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスフオリックトリアミド、ベンゼン、トルエンあるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、カチオンスカベンジャーとしては、例えば、アニソール、チオアニソール、チオエタノール等が挙げられる。又、酸としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフル



(式中、Xは前述と同意義を、R⁵はハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されていても良いアシルオキシ基を表す。)で示されるホウ素キレート化合物と、前記一般式(III)で示される3-オキシピロリジン誘導体とを、溶媒中塩基の存在下又は非存在下に反応させた後、更に必要に応じて、塩基の存在下又は非存在下、プロトン性極性溶媒を用い、脱キレート化反応、次いで水酸基の脱保護反応を行うことにより製造することができる。

【0022】本発明の製造方法において一般式(IV)で示される化合物と一般式(III)で示される化合物との反応に使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノ

オロ酢酸、硫酸、塩化アルミニウム、三塩化ほう素、三臭化ほう素等が挙げられ、トリアルキルシリルハライドとしては、例えば、ヨウ化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、塩化トリメチルシリル等が挙げられる。又、反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行われる。

【0020】更に、R⁴で示される水酸基の保護基がベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基である場合には、溶媒中、触媒の存在下加水分解し、脱保護することにより製造することができる。使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、水、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、含水アルコール系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒等が挙げられ、触媒としては、例えば、5%パラジウム/炭素、10%パラジウム/炭素、20%水酸化パラジウム/炭素等のパラジウム系の触媒又は酸化白金等が挙げられ、水素源としては、水素ガスの他、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を用いることができる。又、反応は室温から200℃の範囲で、水素圧は常圧から200kgf/cm²の範囲で行われる。

【0021】本発明に係る化合物の製造方法の第二の様式によれば、前記一般式(IV)で示される化合物は、次の一式(IV)

【化5】

(IV)

ル、n-ブロバノール、イソブロバノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフオリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,2,2,6,6-ペンタメチル

ビペリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられ、反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行われる。

【0023】又、脱キレート化反応において使用されるプロトン性極性溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、イソブロバノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒、又は水、更にはこれらの混合溶媒、あるいはアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド、ベンゼン、トルエン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の非プロトン性溶媒とアルコール系溶媒又は水との混合溶媒等が挙げられ、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,2,2,6,6-ペンタメチルビペリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられ、反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行われる。

【0024】本発明の水酸基の脱保護反応は、水酸基の保護基の種類に応じて種々の方法を用いることができ、先に記載した製造方法の第一の様式に準じて行うことができる。

【0025】本発明の製造方法において出発原料となつた化合物のうち、前記一般式(II)及び(IV)で示される化合物は特開平3-95176号、ケミカル・ファーマシュー・ティカル・ブレチン(Chem. Pharm. Bull.), 38(9), 2472(1990)等に、又、前記一般式(III)で示される化合物は、特開平4-211077号等に一部を除いて開示されている公知の化合物である。

【0026】このようにして製造される、前記一般式(I)で示される新規な7-(ヒドロキシピロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体又はその塩の少なくとも1つを有効成分として含有する医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、点耳剤又は外皮用剤として投与される。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加剤を加え、常法により製造することができる。即ち経口剤及び坐剤にあっては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒドロキシプロビルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、可塑剤(ポリエチレン

グリコール等)、基剤(ポリエチレングリコール、ハードファット等)等の製剤用成分が、注射剤あるいは点眼、点耳剤にあっては水性あるいは用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩水、アロビレングリコール等)、pH調節剤(無機又は有機の酸あるいは塩基)、等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤等の製剤成分が、又、眼軟膏剤、外用剤にあっては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分(白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、流動パラフィン、綿布等)が使用される。

【0027】本剤を患者へ投与する場合は、患者の症状にもよるが、通常成人の場合、1日量として、経口投与で10~1000mg程度、非経口投与で1~500mg程度を1日1回ないしは数回に分けて投与することができる。もっとも、治療又は予防の目的、感染の部位や病原菌の種類、患者の年齢や症状などに応じて、適宜増減することが望ましい。

【0028】

【実施例】以下、本発明を例によって説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0029】例1

(3S, 4S)-1-ベンジル-4-エチル-3-ヒドロキシピロリジン

3-エチル-2(S)-ヒドロキシ-1,4-ブタン二酸ジメチル62.0g, 3,4-ジヒドロ-2H-ピラノン37.0ml及びジエチルエーテル400mlの溶液に、氷冷下p-トルエンスルホン酸・1水和物6.20gを加えた後、室温で24時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1))で精製し、淡黄色粘性液体として3-エチル-2(S)-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]-1,4-ブタン二酸ジメチル57.0gを得た。水素化リチウムアルミニウム11.4gのエーテル500ml懸濁液に、氷冷下、3-エチル-2(S)-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]-1,4-ブタン二酸ジメチル55.0gのジエチルエーテル160ml溶液を滴下した。室温で3時間攪拌した後、氷冷下で水50mlを加え、さらに室温で1時間攪拌し、不溶物を沪去した。不溶物をジクロロメタン300mlで洗浄し、沪液と合わせて芒硝で乾燥し、減圧濃縮して無色粘性液体として3-エチル-2(S)-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]ブタン-1,4-ジオール42.2gを得た。3-エチル-2(S)-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]ブタン-1,4-ジオール42.2g, トリエチルアミン64.0mlのジクロロメタン420ml溶液に氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル33.0mlを少量ずつ滴下した。同温で10分間

攪拌した後、反応混合物を水洗した。有機層を芒硝で乾燥した後、溶媒を減圧留去して、粘性液体として1, 4-ビス(メタンスルホニルオキシ)-3-エチル-2-(S)-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]ブタン76.5gを得た。得られた粘性液体76.5gとベンジルアミン210mlの混合溶液を100°Cで2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解させた後、水洗し芒硝で乾燥後、溶媒を減圧留去して、黄色粘性液体として1-ベンジル-4-エチル-3(S)-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]ピロリジン69.6gを得た。得られた黄色粘性液体69.6g、濃塩酸40mlのメタノール500ml溶液を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を水200mlに溶解し、ジエチルエーテル洗浄後、15%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を芒硝で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン-メタノール(10:1)]で精製して無色粘性液体10.1gを得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm : 0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.34-1.43(1H, m), 1.53-1.62(1H, m), 1.92(1H, br-s), 2.00-2.08(1H, m), 2.43-2.47(1H, m), 2.66-2.71(2H, m), 2.84-2.87(1H, m), 3.65-3.72(2H, m), 4.18(1H, br-s), 7.23-7.32(5H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 25.7^\circ$ (c=1, MeOH)

【0030】例2

(3S, 4S)-4-エチル-3-ヒドロキシピロリジン

例1で得た(3S, 4S)-1-ベンジル-4-エチル-3-ヒドロキシピロリジン10.1g, 20%水酸化パラジウム/炭素1.00g, メタノール80ml及び水20mlの混合物を、オートクレーブ中50kgf/cm², 40°Cで2時間接触還元した。触媒を沪去し、沪液を減圧濃縮して褐色粘性液体5.30gを得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm : 0.98(3H, t, J=7.5Hz), 1.39-1.48(1H, m), 1.54-1.62(1H, m), 1.84-1.94(1H, m), 2.66-2.70(1H, m), 2.96-3.11(5H, m), 4.20-4.21(1H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 32.7^\circ$ (c=1, MeOH)

【0031】例1, 2の方法に準拠して、2(S)-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-1, 4-ブタン二酸ジメチル, 2(S)-ヒドロキシ-3-ベンジル-1, 4-ブタン二酸ジメチルを原料として、例3~6の化合物を得た。

【0032】例3

(3S)-1-ベンジル-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルピロリジン性状 黄色粘性液体

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm : 1.04(3H, s), 1.05(3H, s), 1.83(1H, br-s), 2.28(1H, d, J=9Hz), 2.52(1H, d, J=9Hz), 2.57(1H, dd, J=10.5, 3Hz), 2.92(1H, dd, J=10.5, 5.5,

5Hz), 3.61(2H, s), 3.73(1H, m), 7.22-7.31(5H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 30.1^\circ$ (c=1, MeOH)

【0033】例4

(3S)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルピロリジン

性状 無色粘性液体

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm : 0.99(3H, s), 1.07(3H, s), 2.66(1H, d, J=11Hz), 2.82(1H, d, J=11Hz), 2.85(1H, dd, J=12, 3Hz), 3.28(1H, dd, J=12, 5.5Hz), 3.75(1H, d, J=5.5, 3Hz)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 42.2^\circ$ (c=1, MeOH)

【0034】例5

(3S, 4S)-1, 4-ジベンジル-3-ヒドロキシピロリジン

性状 淡黄色粘性液体

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm : 1.89(1H, br-d, J=6.5Hz), 2.44-2.57(2H, m), 2.62-2.70(3H, m), 2.83-2.87(1H, m), 2.90-2.96(1H, m), 3.62-3.70(2H, m), 4.16(1H, br-s)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 14.3^\circ$ (c=1, MeOH)

【0035】例6

(3S, 4S)-4-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン

性状 淡黄色粘性液体

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm : 2.25-2.32(1H, m), 2.68-2.75(1H, m), 2.80-3.12(7H, m), 4.14-4.17(1H, m), 7.17-7.30(5H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 4.7^\circ$ (c=1, MeOH)

【0036】例7

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

[1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸-O³, O⁴]シアセトキシホウ素2.00g, (3S)-3-ヒドロキシピロリジン($[\alpha]_D^{20} - 1.0^\circ$ (c=0.1, CHCl₃))0.64g, 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.75g及びアセトニトリル40mlの混合物を外温60°Cで4時間加熱攪拌した。析出結晶を沪去し沪液を減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン-メタノール(50:1~20:1)]で精製し、黄褐色固体0.77gを得た。得られた黄褐色固体0.77g, トリエチルアミン0.85ml及びメタノール15mlの混合物を18時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣結晶に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH8とした。1時間攪拌し、結晶を吸引沪取後、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、淡黄色結晶0.34gを得た。この結晶をメタノールから

再結晶し、融点222.5~224°Cの淡黄色針状晶0.26gを得た。

元素分析値 $C_{18}H_{19}FN_2O_4$

理論値 C, 62.42; H, 5.53; N, 8.09

実験値 C, 62.44; H, 5.53; N, 8.04

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 187.3^\circ$ (c=0.1, 0.1N-NaOH)

【0037】例8

1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ピロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
(1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸-O³, O⁴)ジアセトキシホウ素2.50g, (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン($[\alpha]_D^{20} - 15.0^\circ$ (c=0.1, CHCl₃))0.93g, 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.93g及びアセトニトリル50mlの混合物を外温60°Cで3時間加熱攪拌した。析出結晶を沪去し沪液を減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, ジクロロメタン-メタノール(50:1~20:1))で精製し、黄色結晶1.97gを得た。得られた黄色結晶1.95g, トリエチルアミン2.10ml及びメタノール40mlの混合物を20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣結晶に水を加え10%水酸化ナトリウム水溶液でpH8とし、1時間攪拌後結晶を吸引沪取し淡黄色結晶を得た。この結晶をメタノールから再結晶し、融点210~213°Cの淡黄色針状晶0.55gを得た。

元素分析値 $C_{19}H_{21}FN_2O_4$

理論値 C, 63.32; H, 5.87; N, 7.77

実験値 C, 63.35; H, 6.07; N, 7.79

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 352.6^\circ$ (c=0.1, MeOH)

【0038】例7, 8の方法に準拠して、例9~13の化合物を得た。

【0039】例9

1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[(3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-ピロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

性状 淡黄色針状晶 (MeOH)

融点 195~197°C

元素分析値 $C_{19}H_{21}FN_2O_4$

理論値 C, 63.32; H, 5.87; N, 7.77

実験値 C, 63.23; H, 5.68; N, 7.81

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 43.2^\circ$ (c=0.1, MeOH)

【0040】例10

1-シクロプロビル-7-[(3S)-4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

【0041】例11

性状 無色柱状晶 (CH₃CN)

融点 243.5~244°C

元素分析値 $C_{20}H_{23}FN_2O_4$

理論値 C, 64.16; H, 6.19; N, 7.48

実験値 C, 64.02; H, 6.28; N, 7.55

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 163.5^\circ$ (c=0.1, CHCl₃)

【0042】例12

1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ピロリジニル)-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

性状 淡黄色アリズム晶 (CH₂Cl₂-MeOH)

融点 224~226°C

元素分析値 $C_{19}H_{21}FN_2O_4$

理論値 C, 63.32; H, 5.87; N, 7.77

実験値 C, 63.16; H, 5.91; N, 7.81

【0043】例13

7-[(3S, 4S)-4-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

性状 微黄色粉状晶 (MeOH)

融点 168.5~171°C

元素分析値 $C_{25}H_{25}FN_2O_4$

理論値 C, 68.79; H, 5.77; N, 6.42

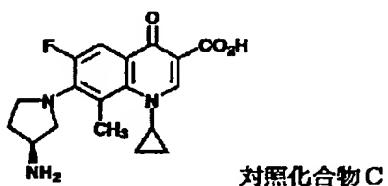
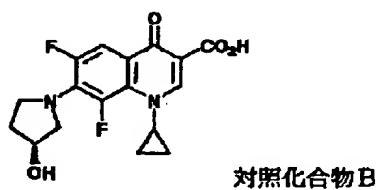
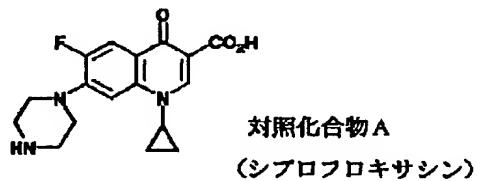
実験値 C, 68.55; H, 5.87; N, 6.34

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 247.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

【0044】以下、本発明化合物の優れた効果を確認するため、標準菌及び臨床分離株に対する抗菌スペクトル、染色体異常誘発試験及び座標誘発試験を行った。その結果を表1~3に示す。尚、対照化合物Aとしてはシクロプロビル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(特開昭61-172824号)、対照化合物Bとしては1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(特開昭61-172824号)、対照化合物Cとしては7-[(3S)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-1-シ

クロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 [Chem. Pharm. Bull., 44(5), 1074 (1996)] を用いた。

【化6】



【0045】1. 標準菌及び臨床分離株に対する抗菌スペクトル

抗菌力（最小発育阻止濃度：MIC）の測定は、日本化学療法学会標準法〔日本化学療法学会誌、29(1), 76 (1981)〕に準じて、標準菌及び感染症患者から分離された菌株（臨床分離株）を用い、生菌数を 10^6 個/mlとして行った。結果を表1-A, 表1-Bに示す。本発明化合物（I）は、対照化合物に比べて、標準菌では同程度の抗菌活性を示し、又、臨床分離株に対してより優れた抗菌活性を示した。なお、表中の菌名は以下の通りである。

Staphylococcus aureus (S. aureus)

Enterococcus faecalis (E. faecalis)

Escherichia coli (E.coli)

Enterobacter cloacae (E. cloacae)

Acinetobacter calcoaceticus (A. calcoaceticus)

Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)

Serratia marcescens (S. marcescens)

Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa)

10046

【表1】

【表1】

表1-A 抗菌力(標準菌、最小発育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

試験菌	例7	例8	対照化合物A	対照化合物B	対照化合物C
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	+	0.006	0.012	0.20	0.025
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	-	0.025	0.05	0.025	0.012
<i>P. aeruginosa</i> IP03445	-	0.20	0.38	0.20	0.10

表1-B 抗菌力(細菌分離株、最小発育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

試験菌	例7	例8	対照化合物A	対照化合物B	対照化合物C
<i>S. aureus</i> HPC527	+	0.006	0.006	0.39	0.012
<i>S. aureus</i> HPC308	+	0.10	0.05	25	0.39
<i>S. aureus</i> HPC292	+	0.78	0.78	50	3.13
<i>E. faecalis</i> HPC984	+	0.05	0.05	0.39	0.10
<i>E. faecalis</i> HPC948	+	0.20	0.20	3.13	0.39
<i>E. faecalis</i> HPC975	+	0.78	0.78	50	3.13
<i>E. cloacae</i> HNR1939	-	0.39	0.39	0.78	0.39
<i>E. cloacae</i> HNR1946	-	0.20	0.39	0.78	0.20
<i>E. cloacae</i> HNR1941	-	6.25	6.25	25	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> HNR916	-	0.025	0.025	0.39	0.05
<i>A. calcoaceticus</i> HNR939	-	0.20	0.20	6.25	0.39
<i>A. calcoaceticus</i> HNR904	-	0.78	0.78	100	3.13
<i>K. pneumoniae</i> HNR858	-	0.39	0.39	0.78	0.39
<i>K. pneumoniae</i> HNR859	-	1.56	1.56	3.13	3.13
<i>K. pneumoniae</i> HNR828	-	3.13	3.13	12.5	6.25
<i>S. marcescens</i> HNR1544	-	0.10	0.20	0.10	0.05
<i>S. marcescens</i> HNR1792	-	1.56	3.13	6.25	3.13
<i>S. marcescens</i> HNR1767	-	6.25	6.25	50	12.5
<i>P. aeruginosa</i> HNR1489	-	0.20	0.39	0.20	0.20
<i>P. aeruginosa</i> HNR1472	-	1.56	1.56	12.5	6.25
<i>P. aeruginosa</i> HNR1537	-	3.13	3.13	12.5	1.56

【0047】2. 染色体異常誘発試験

チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞(CHL細胞)を用いて試験した。培養した細胞に100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製した被験化合物を添加し、5%CO₂、37°Cで6時間培養した。陽性対照としては、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamideを用いた。6時間培養後細胞を洗浄し、新鮮な培養液を加え、更に18時間培養した。培養終了2時間前にコルセミド溶液を加え、培養終了後染色体標本を作成した。被験化合物100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 処理時の異常細胞出現頻度を表2に示した。本発明化合物は染色体異常を発現しなかった。

【0048】

【表2】

表2 染色体異常誘発試験

被験化合物	異常細胞出現頻度 ¹⁾
例7	-
対照化合物A	-
対照化合物B	++
対照化合物C	+++

1) 被験化合物100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 投与時の異常細胞出現頻度

- : < 10%
+ : 10 ~ 20%
++ : 20 ~ 50%
+++ : > 50%

【0049】3. 痢疾誘発試験

絶食した5週齢のICR系雄性マウスにフェンブフェン100mg/kgを経口投与し、30分後に被験化合物100mg/mlを腹腔内投与して痙攣誘発の有無を観察した。痙攣を誘発したマウスの匹数を表3に示した。本発明化合物は痙攣

誘発を示さなかった。

【0050】

【表3】

表3 痘癆誘発試験

被験化合物	痘癆誘発 匹数／例数
例7	0 / 8
対照化合物A	3 / 6

【0051】

【発明の効果】このようにして製造される前記一般式(I)で示される新規な7-(ヒドロキシピロリジニル)キノリンカルボン酸誘導体又はその塩は、グラム陽性菌、グラム陰性菌の両方に対し、幅広い優れた抗菌活性を有し、かつ染色体異常誘発、痘癆誘発等の副作用が軽減されていることから、抗菌剤として極めて有用である。